

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



24 SEP 2004



(43) 国際公開日  
2003年10月2日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/080561 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 217/52, 213/00, 213/02, 215/42

[JP/JP]; 〒535-0005 大阪府 大阪市 旭区赤川一丁目4番25号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10687

(22) 国際出願日: 2002年10月15日 (15.10.2002)

(72) 発明者; および

(25) 国際出願の言語: 日本語

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 正垣 武志 (SHOGAKI, Takeshi) [JP/JP]; 〒535-0005 大阪府 大阪市 旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 柿田 孝雄 (KAKITA, Takao) [JP/JP]; 〒535-0005 大阪府 大阪市 旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP). 八木 卓 (YAGI, Suguru) [JP/JP]; 〒535-0005 大阪府 大阪市 旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内 Osaka (JP).

(26) 国際公開の言語: 日本語

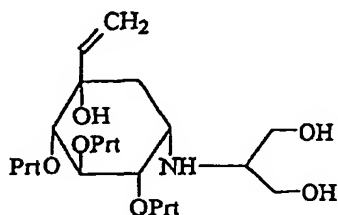
(30) 優先権データ:  
特願2002-88321 2002年3月27日 (27.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 沢井製薬株式会社 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

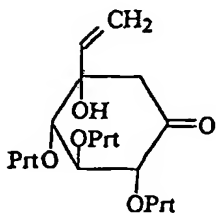
[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF VOGLIBOSE

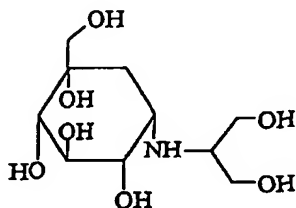
(54) 発明の名称: ボグリボースの製造法



(VI)



(IV)



(VIII)

(57) Abstract: The present invention provides a process by which voglibose is prepared at a low cost; intermediates in the process; and a process for preparation of intermediates, specifically, inositol derivatives represented by the general formula (VI): (VI) (wherein Prt is a hydroxyl-protecting group); a process for the preparation of the inositol derivatives which comprises dihydroxyminating a cyclohexanone compound represented by the general formula (IV): (IV) (wherein Prt is as defined above) with a dihydroxyminating agent and a reducing agent; and a process for the preparation of voglibose represented by formula (VIII): (VIII) which comprises oxidizing an inositol derivative of the general formula (VI) and deblocking the resulting inositol compound.

WO 03/080561 A1

Best Available Copy

[続葉有]



(74) 代理人: 細田 芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒540-6591  
大阪府 大阪市 中央区 大手前一丁目 7 番 3 1 号 OMM  
ビル 5 階 私書箱 2 6 号 細田国際特許事務所内 Osaka  
(JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

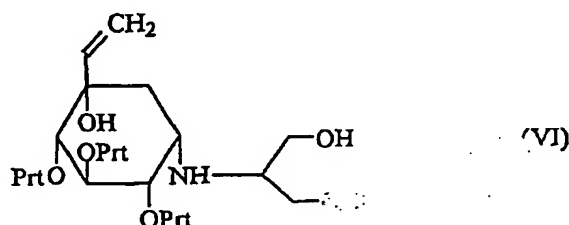
添付公開書類:

— 国際調査報告書

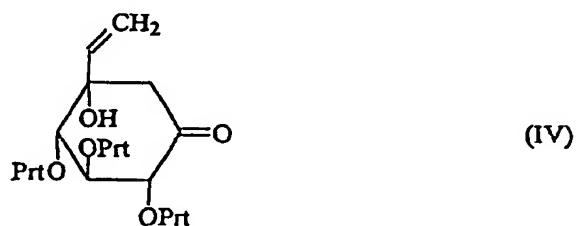
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

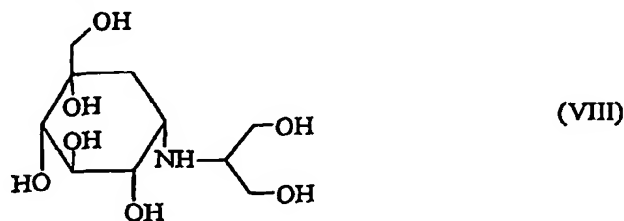
ボグリボースを低コストかつ安全な方法で簡便に製造しうる方法、ならびに該  
方法に好適に使用しうる製造中間体およびその製造法を提供すること。式(VI):



(Prt は水酸基の保護基を示す) で表されるイノシトール誘導体、式(IV):



(Prt は前記と同じ) で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ  
化剤および還元剤を用いてジヒドロキシアミノ化させるイノシトール誘導体の製  
造法、イノシトール誘導体を酸化させ、得られたイノシトール化合物の保護基で  
ある Prt 基を脱保護させる式(VIII):



で表されるボグリボースの製造法。

## 明 細 書

## ボグリボースの製造法

## 技術分野

本発明は、イノシトール誘導体およびその製造法、ならびに該イノシトール誘導体を製造中間体として用いるボグリボースの製造法に関する。ボグリボースは、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として糖尿病患者などの治療に有用な化合物である。

## 背景技術

ボグリボースを製造する方法としては、例えば、農薬として海外で市販されているバリエナミンを微生物の培養液に添加することにより、ボグリボースの中間体であるバリオールアミンを製造し（特公平2-2589号公報）、得られたバリエナミンからバリオールアミンを製造した後（特公平3-16334号公報）、バリオールアミンを用いてボグリボースを製造する方法（特公平2-38580号公報）が知られている。

しかしながら、この方法によれば、大量の培養上清からバリエナミンを精製するのに多大な労力と時間を要するので、生産効率の観点から好ましい方法であるとはいえない。また、この方法では、バリエナミンから得られたバリオールアミンを用いてボグリボースを製造する際に、バリエナミンおよびバリオールアミンは、いずれも極性が高いので、通常の精製方法では両者の分離が困難であることから、高純度を有するボグリボースを製造することが困難であるという欠点がある。さらに、この方法においては、試薬として毒物指定されているシアノ水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) が用いられているため、人体に対する安全性の面で好ましい方法であるとはいえない。

前記方法を改良したボグリボースの完全合成法として、グルコースからボグリボースを製造する方法が知られている（特許第2593677号明細書）。

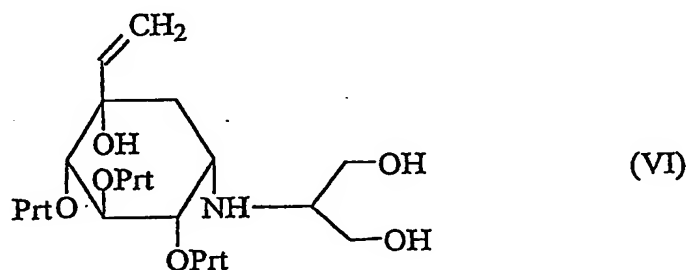
しかしながら、この方法で用いられているトリフルオロ酢酸や脱ハロゲン化剤であるトリ-*n*-ブチルスズは、いずれも毒性が強いため、特殊な製造設備を必要とするのみならず、これを用いた後の廃液の取扱いにおいて問題がある。

### 発明の開示

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、ボグリボースを低コストかつ安全な方法で簡便に製造する方法、ならびに該方法に好適に使用する方法、製造中間体およびその製造法を提供することを目的とする。

即ち、本発明の要旨は、

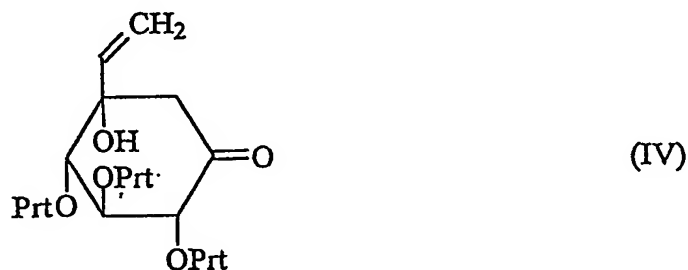
(1) 式(VI):



(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

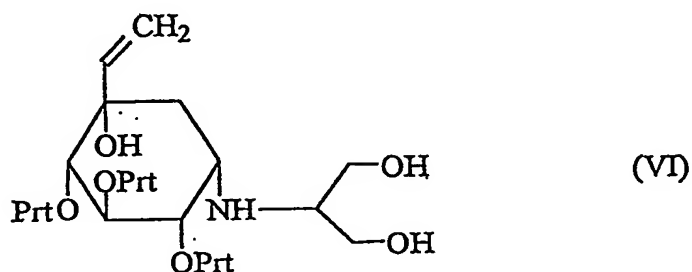
で表されるイノシトール誘導体、

(2) 式(IV):



(式中、Prt は前記と同じ)

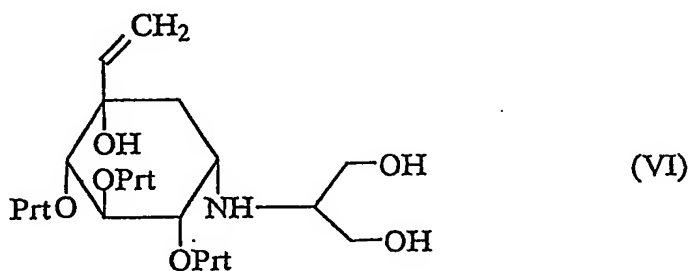
で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いてジヒドロキシアミノ化させることを特徴とする式(VI):



(式中、Prt は前記と同じ)

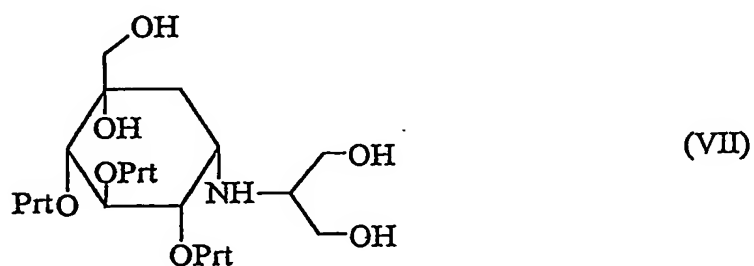
で表されるイノシトール誘導体の製造法、ならびに

(3) 式(VI):



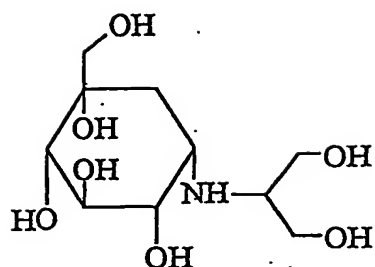
(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体を酸化させ、得られた式(VII):



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール化合物の保護基であるPrt 基を脱保護させることを特徴とする式(VIII):

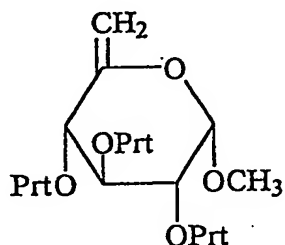


(VIII)

で表されるボグリボースの製造法  
に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の式(VI)で表されるイノシトール誘導体は、式(I):



(I)

(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるヘキセノピラノシド誘導体を出発物質として用いることによって調製することができる。

式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体は、安価でしかも容易に入手する化合物であり、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.) 1994年59巻3135-3141 頁に記載の方法にしたがってグルコースから容易に製造することができる。

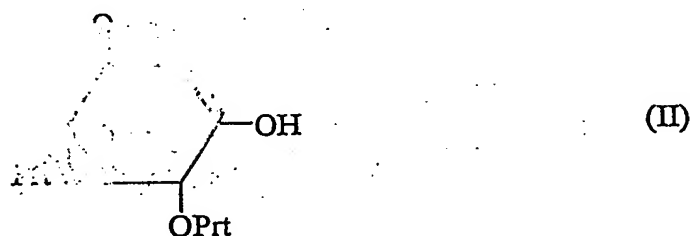
式(I) において、Prt は、水酸基の保護基を示す。Prt の代表例としては、置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基、シリル基などを挙げることができる。かかる置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などの炭素数1~4のアルキル基、メトキシ基などの炭素数1

～4のアルコキシ基、ニトロ基などが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。

Prt の具体例としては、ベンジル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、アセチル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基などが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。これらの中では、ベンジル基およびp-メトキシベンジル基が好ましい。

式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体の代表例としては、メチル6-デオキシ-2,3,4- トリス-O-(フェニルメチル)- $\alpha$ -D- キシロ-5- ヘキセノピラノシド、メチル6-デオキシ-2,3,4- トリス-O-[(4-メトキシフェニル)メチル]- $\alpha$ -D-キシロ-5-ヘキセノピラノシドなどが挙げられる。

まず、式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体を用いて、式(II):



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるシクロヘキサノン誘導体を調製する。式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体から式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体を製造する方法としては、例えば、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), 1996年37巻 649-652頁に記載の方法などが挙げられる。

より具体的は、例えば、式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体を触媒の存在下で溶媒中で、Ferrier 転位を実施することにより、式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体を製造することができる。

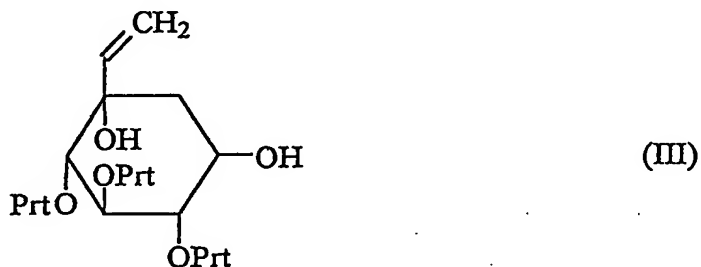
触媒としては、例えば、水銀化合物、パラジウム化合物、ニッケル化合物などが挙げられる。これらの中では、パラジウム化合物が好ましく、塩化パラジウム

がより好ましい。

溶媒としては、例えば、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンなどを用いることができる。これらの中では、水とジオキサンとの混合溶媒、および水とアセトンとの混合溶媒が好ましい。

式(I) で表されるヘキセノピラノシド誘導体をFerrier 転位させる際の温度は、20～100 °C、とりわけ40～60°Cであることが好ましい。

次に、得られた式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体から、例えば、カーボハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research), 1990年 205巻、283-291 頁に記載の方法にしたがって式(III):



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体を製造することができる。より具体的には、式(I)で表されるシクロヘキサノン誘導体に付加反応を行うことにより、式(III) で表されるイノシトール誘導体を得ることができる。

式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体の付加反応は、適当な溶媒中で、アルケニル化剤の存在下で行うことができる。

アルケニル化剤としては、例えば、ビニルマグネシウムブロミドなどが挙げられる。

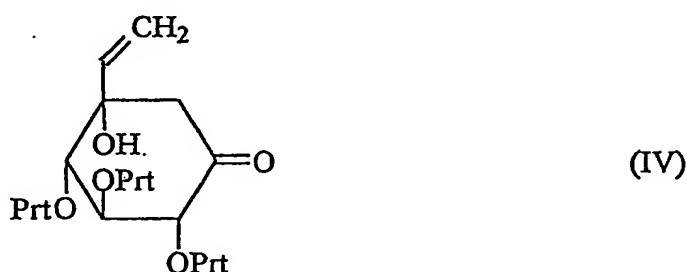
溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジエトキシエタン、ジエトキシメタン、ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらはそれぞれ単独でまたは2種以上を混合して用いることができる。これらの中では、トルエンが好ましい。



式(II)で表されるシクロヘキサノン誘導体の付加反応を行うに際しては、反応温度は-78 ~100 °C、とりわけ-78 °C~室温であることが好ましい。

反応の際の雰囲気は、例えば、チッ素ガス、アルゴンガスなどの不活性ガスであることが好ましい。

次に、得られた式(III) で表されるイノシトール誘導体から、例えば、カーボハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research), 1990年 205巻、283-291 頁に記載の方法に準じて式(IV):



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるシクロヘキサノン化合物を得ることができる。より具体的には、式(II) で表されるイノシトール誘導体を適当な溶媒中で酸化することにより、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。これらの中では、ジメチルスルホキシドが好ましい。

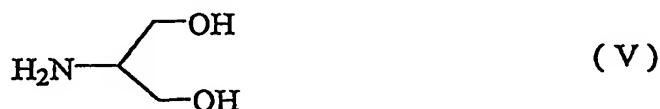
酸化剤としては、例えば、三酸化硫黄-ピリジン錯塩、ジメチルスルホキシド-塩化オキザリル、ジメチルスルホキシド-無水酢酸、ジメチルスルホキシド-無水トリフルオロ酢酸、ジメチルスルホキシド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、クロクロム酸ピリジニウム(PCC)、ニクロム酸ピリジニウム (PDC)、過ルテニウム酸テトラ-n- プロピルアンモニウム(TPAP)、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(TEMPO)-過塩素酸ナトリウムなどが挙げられる。これらの中では、三酸化硫黄-ピリジン錯塩が好ましい。

式(III) で表されるイノシトール誘導体と酸化剤とを反応させる際の反応温度は、通常、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ であることが好ましい。

次に、得られた式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化させることにより、本発明の式(VI)で表されるイノシトール誘導体を得ることができる。

式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物のジヒドロキシアミノ化は、溶媒中でジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いて実施することができる。

ジヒドロキシアミノ化剤としては、例えば、式(V)：



で表される2-アミノ-1,3-プロパンジオール誘導体が挙げられる。2-アミノ-1,3-プロパンジオールの誘導体の好適な例としては、例えば、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミンなどが挙げられる。これらの中では、2-アミノ-1,3-プロパンジオールが好ましい。

ジヒドロキシアミノ化剤の量は、完全に原料化合物(IV)を消失させる観点から、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物1モルあたり、1～5モル、好ましくは2～3モルであることが望ましい。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。これらの溶媒の中では、メタノールが好ましい。溶媒の量は、特に限定がないが、通常、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物に対して同容量～20倍容量であることが好ましい。

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウムやボランなどのボラン誘導

体、水素化リチウムアルミニウム、パラジウム炭素や水酸化パラジウムなどのパラジウム触媒などが挙げられるが、これらの中では、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

還元剤の量は、完全に原料を消失させる観点から、1モルあたり、1～10モル、好ましくは3～5モルであることが望ましい。

式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物のジヒドロキシアミノ化は、例えば、式(IV)で表されるシクロヘキサノン化合物およびジヒドロキシアミノ化剤を溶媒に溶解させた後、得られた溶液に還元剤を添加することによって行うことができる。この場合、溶液の液温は、-10～30℃、好ましくは-10℃～室温であることが望ましい。

還元剤を前記溶液に添加して得られた溶液の液温を0～50℃、好ましくは0～30℃に維持しながら、必要に応じて攪拌することにより、ジヒドロキシアミノ化を行うことができる。反応時間は、特に限定がないが、通常、1～24時間程度である。

かくして、式(VI)で表されるイノシトール誘導体を得ることができる。なお、イノシトール誘導体は、得られた反応混合物から溶媒を留去し、残渣に水を添加して酢酸エチルなどで抽出することによって単離することができる。

得られた式(VI)で表されるイノシトール誘導体は、白色固体であり、ボグリボースの製造中間体として好適に使用しうるものである。

式(VI)で表されるイノシトール誘導体の代表例としては、3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-O-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールなどが挙げられる。

次に、得られた式(VI)で表されるイノシトール誘導体を製造中間体として用いることにより、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

より具体的には、例えば、以下の方法によって、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

まず、式(VI)で表されるイノシトール誘導体を酸化させる。イノシトール誘導体の酸化は、例えば、イノシトール誘導体を溶媒に溶解させたのち、得られた溶液にオゾン吹き込むことにより、オゾン酸化させることができる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、水、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ヘキサン、塩化メチレンなどが挙げられる。これらの中では、メタノールと塩化メチレンとの併用が好ましい。

溶液におけるイノシトール誘導体の濃度は、特に限定がないが、通常、5～30 w/v %であることが好ましい。

なお、オゾン酸化の終点は、例えば、薄層液体クロマトグラフィーによりイノシトール誘導体のスポットが消失したことにより、確認することができる。

イノシトール誘導体の酸化終了後には、オゾニドを分解させるために、例えば、水素化ホウ素ナトリウムやボランなどのボラン誘導体、水素化リチウムアルミなどの還元剤を前記溶液に添加することが好ましい。この場合、還元剤の量は、完全にオゾニドを分解させる観点から、式(VI)で表されるイノシトール誘導体1モルあたり、3～10モル、好ましくは4～6モルであることが望ましい。

次に、得られた溶液のpHは、過剰の還元剤を分解させるために、3～5に調整することが好ましい。そのpH調整剤としては、例えば、希塩酸、リン酸、酢酸などが挙げられるが、本発明はかかる例示のみに限定されるものではない。

また、この溶液のpHは、得られる式(VII)で表されるイノシトール化合物を抽出するために、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ水溶液で、8～12、好ましくは10～12に調整することが望ましい。

かくして式(VII)で表されるイノシトール化合物を得ることができる。得られたイノシトール化合物は、例えば、塩化ナトリウム水溶液などで洗浄した後、クロロホルムなどで抽出して単離した後、必要により、精製することにより、得ることができる。このイノシトール化合物は、白色固体の化合物として得ることができる。

このイノシトール化合物の代表例としては、3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-0-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールなどが挙げられる。

次に、得られたイノシトール化合物を触媒の存在下で保護基であるPrtの脱保護を行うことにより、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

イノシトール化合物の保護基(Prt基)の脱保護は、イノシトール化合物を溶媒に溶解させた後、これに触媒および水素源を添加することによって行うことができる。

溶媒としては、例えば、エタノールなどのアルコールを用いることができる。溶媒の量は、特に限定がないが、通常、イノシトール化合物1gあたり、5～30mL程度であればよい。

触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、酸化プラチナ、ランーニッケルなどを用いることができる。これらの中では、パラジウム-黒が好ましい。触媒の量は、特に限定がなく、通常、イノシトール化合物1gあたり、100～1000mg程度であればよい。

水素源としては、例えば、ギ酸、ギ酸アンモニウムなどの水素化剤や、加圧下の水素ガスなどを用いることができる。なお、水素源の量は、通常使用される量であればよく、特に限定がない。

保護基の脱保護を行う際の雰囲気は、特に限定がないが、例えば、アルゴンガス、窒素ガスなどの不活性ガス雰囲気であることが好ましい。

また、イノシトール化合物の保護基の脱保護を行う際の溶液の液温は、0～100℃、好ましくは室温～60℃であることが望ましい。

かくして、イノシトール化合物の保護基であるPrt基の脱保護を行うことにより、式(VIII)で表されるボグリボースを得ることができる。

得られたボグリボースは、例えば、濾過、濃縮、洗浄、抽出、精製などの通常の分離操作により、単離して回収することができる。

かくして得られたボグリボースは、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として糖尿病患者などの治療に好適に使用しうるものである。

本発明のボグリボースの製造法によれば、安価でしかも容易に入手しうるヘキセノピラノシド誘導体を出発原料として、選択性よく高収率でボグリボースの製造中間体であるイノシトール誘導体を得ることができる。さらにイノシトール誘導体の保護基であるPrtを脱保護させることにより、イノシトール誘導体とボグリボースとの極性の差異により、高純度のボグリボースを得ることができる。

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

製造例1 [[2S-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-5- ヒドロキシ-2, 3, 4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンと[2S-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-5- ヒドロキシ-2, 3, 4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノン]

室温下、メチル 6- デオキシ-2, 3, 4- トリス-0-(フェニルメチル)- $\alpha$ -D- キシロ-5- ヘキセノピラノシド2.0gのジオキサノン60mLと水30 mL の懸濁溶液に塩化パラジウム39mgを加え、45°Cで16時間攪拌した。

反応終了後、反応混合物に水100mL を注ぎ、酢酸エチルにより抽出した (100 mL $\times$ 1)。次に、有機相を水洗し(100mL $\times$ 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過により除き、濾液を減圧下溶媒留去し、残渣を酢酸エチル5mL とn-ヘキサノン50mLで結晶化することにより、[2S-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-5- ヒドロキシ-2, 3, 4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンと[2S-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 5 $\beta$ )]-5- ヒドロキシ-2, 3, 4- トリス (フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの混合物1.40 gを白色綿状結晶として得た (収率: 72.4%)。

FT-IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3494, 1723, 1497, 1453, 1093, 741, 697

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.44(dd,  $J=3.9, 15.0\text{Hz}$ ), 2.38-2.58(m), 2.68(dd,

J=3.9, 15.0Hz), 2.72-2.81(m), 3.62-3.75(m), 3.75-3.84(m), 3.98-4.08(m), 4.14-4.21(m), 4.21-4.28(m), 4.55(d, J=11.4Hz), 4.56(d, J=11.4Hz), 4.67-5.07(m), 7.22-7.42(m)

製造例 2 [3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールと 3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-ミオ-イノシトールの混合物の調製]

アルゴン気流中室温下、[2S-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンと[2S-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ )]-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの混合物(4.33g, 10mmol)を乾燥トルエン90mLに溶解させた。これを-78℃に冷却した後、1.0Mビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液50mLを滴下し、同条件下で2時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した。

反応終了後、得られた混合物に1mol/L塩酸水溶液100mLを注意深く注いだ後、酢酸エチルにより抽出した(100mL×1)。有機相を水(100mL×1)と飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL×1)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除き、濾液を減圧下溶媒を留去した。残渣を移動相溶媒に溶解し、シリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=65:35)により精製し、目的物を含むフラクションを集め、減圧下で溶媒を留去した。

得られた淡黄色粘状物をn-ヘキサンで結晶化することにより、3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールと 3-デオキシ-2-C-エテニル-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-ミオ-イノシトールの混合物3.03gを白色固体として得た(収率：65.8%)。

FT-IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3541, 3472, 3031, 2913, 1497, 1453, 1066, 736, 698

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.56(dd, J=3.3, 15.3Hz), 2.07(dd, J=3.3, 15.3Hz), 3.38(d, J=9.9Hz), 3.46(dd, J=3.3, 9.9Hz), 4.10(t, J=9.9Hz), 4.10-4.1

8(m), 4.63(d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.70-4.90(m), 4.99(d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 5.20(dd,  $J=1.5$ , 10.8Hz), 5.42(dd,  $J=1.5$ , 17.1Hz), 5.77(dd,  $J=10.8$ , 17.1Hz), 7.22-7.41(m)

製造例 3 [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-5- エテニル-5- ヒドロキシ-2, 3, 4- トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノンの調製]

3-デオキシ-2-O- エテニル-1, 5, 6- トリス-O-(フェニルメチル)-D-エピ- イノシトールと3-デオキシ-2-O- エテニル-1, 5, 6- トリス-O-(フェニルメチル)-D-ミオ- イノシトールの混合物2.99g を乾燥ジメチルスルホキシド溶液15mLおよびトリエチルアミン5.43mLに溶解させた。室温下、三酸化硫黄ピリジン錯塩3.10g の乾燥ジメチルスルホキシド溶液15mLを滴下した後、同条件下で1時間攪拌した。

反応終了後、得られた反応混合物に水100mL を注ぎ、酢酸エチルにより抽出し(100mL×1)。有機相を1mol/L塩酸水溶液(100mL×1)と水(100mL×1)で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除き、濾液を減圧下で溶媒を留去した。残渣を移動相溶媒に溶解し、シリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル=7:3)により精製した。得られた粘状物をn-ヘキサンで結晶化することにより、2R-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )]-5- エテニル-5- ヒドロキシ-2, 3, 4- トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノン2.49g を白色固体として得た (収率: 83.7%)。

FT-IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3549, 3032, 2908, 2872, 1737, 1497, 1454, 1129, 1027, 755, 700

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.47(d, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 2.55(d, 1H,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 3.78(d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 4.02(t, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 4.15(d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 4.57(d, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 4.67(d, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.76(d, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.85(d, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.97(d, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 5.25(dd, 1H,  $J=1.2$ , 10.5Hz), 5.41(d, 1H,  $J=1.2$ , 16.8Hz), 5.90(dd, 1H,  $J=10.5$ , 16.8Hz), 7.20-7.42(m, 15H)



実施例 1 [3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールの製造]

室温下、[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )]-5-エテニル-5-ヒドロキシ-2,3,4-トリス(フェニルメトキシ)-シクロヘキサノン1.50g と2-アミノ-1,3-プロパンジオール894mg を乾燥メタノール 25mL 中で20時間攪拌した。これに、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム742mg を加え、室温で16時間攪拌した。

得られた反応混合物から減圧下で溶媒を留去した。残渣に水50mLを注ぎ、酢酸エチルにより抽出した(50mL $\times$ 1)。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後(50mL $\times$ 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除き、濾液から溶媒を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製した。

かくして、3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトール1.27g を白色固体として得た(収率:72.6%)。

融点:138-139°C

FT-IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr):3580, 3416, 3312, 2879, 1498, 1454, 1362, 1093, 1040, 925, 741, 700

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):1.36(dd, 1H, J=3.0, 15.3Hz), 1.93(dd, 1H, J=3.0, 15.3Hz), 2.74-2.84(m, 1H), 3.30(d, 1H, J=9.9Hz), 3.36-3.45(m, 1H), 3.61(dd, 1H, J=4.5, 9.9Hz), 3.36-3.45(m, 4H), 4.08(t, 1H, J=9.9Hz), 4.60-4.83(m, 6H), 5.13(dd, 1H, J=1.8, 10.8Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.8, 17.4Hz), 5.76(dd, 1H, J=10.8, 17.4Hz), 7.20-7.42(m, 15H)

実施例 2 [3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]

アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトールの製造]

3,4-ジデオキシ-2-C-エテニル-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトール700mgを塩化メチレン:メタノール(4:1)30mLに溶解し、-78℃でオゾン(O<sub>3</sub>)をバブリングした(TLCで原料のスポットが消失するまでに要した時間:約4時間)。

得られた反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム198mgを加え、室温で1時間反応させた後、これに、1mol/L塩酸水溶液20mLを加え、pHを4に調整した。

次に、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液によりpHを12に調整した後、クロロホルムで抽出した(50mL×1)。有機相を水(50mL×1)と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後(50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過により除き、濾液から溶媒を減圧下で留去した。残渣を移動相溶媒に溶解し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=9:1)により精製すると、3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニルメチル)-D-エピ-イノシトール604mgが白色泡状固体として得られた(収率:85.5%)。

FT-IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr):3401, 2874, 1497, 1454, 1359, 1069, 734, 697

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):1.26(dd, 1H, J=3.0, 15.3Hz), 2.10(dd, 1H, J=3.0, 15.3Hz), 2.76-2.88(m, 1H), 3.17-3.26(m, 1H), 3.33(d, 1H, J=9.9Hz), 3.40-3.56(m, 4H), 3.62(dd, 1H, J=4.5, 9.9Hz), 3.66-3.85(m, 4H), 4.16(t, 1H, J=9.9Hz), 4.60-5.00(m, 6H), 7.22-7.40(m, 15H)

実施例3 [3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ-イノシトールの製造]

アルゴン気流中室温下で、3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-1,5,6-トリス-0-(フェニル

メチル)-D-エピ-イノシトール100mg をメタノール1.9mL に溶解した後、90%ギ酸0.1mL とパラジウム黒20mgを順に加え、60℃で6 時間攪拌した。反応混合物から触媒を吸引ろ過により除去し、得られた濾物をメタノールと水の混合溶媒[メタノール：水（容量比）=1:1]3mL で洗浄した後、濾液から溶媒を減圧留去した。

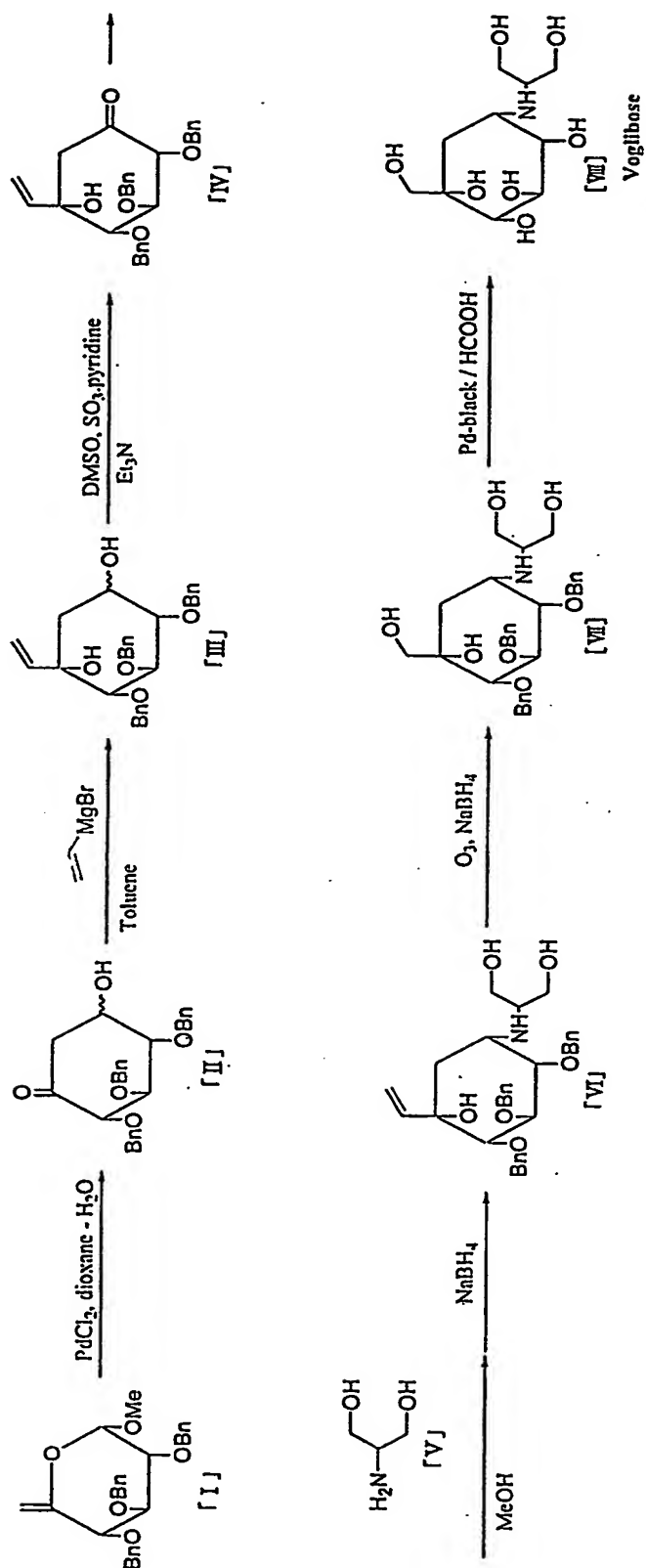
得られた残渣を強酸性イオン交換樹脂（ダウ・ケミカル社製、商品名：DOWEX 50W×8）（H<sup>+</sup> 型）のカラムクロマトグラフに付し、カラムを水洗した後、目的物を0.5Nアンモニア水で溶出した。溶出フラクションを減圧濃縮し、残渣を強塩基性イオン交換樹脂（オルガノ（株）製、商品名：AMBERLITE CG-50）（NH<sub>4</sub>型）のカラムクロマトグラフに付し、水で溶出した。溶出フラクションを減圧濃縮し、残渣をエタノール5mL 中で加熱還流した後、5℃の恒温室中で一夜放置した。

得られた析出固体を吸引により濾取し、3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ-イノシトール33mgを得た（収率33.0%）。

FT-IR( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, KBr): 3433, 2923, 1089, 1057, 1037, 569

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 1.51(dd, 1H), 2.05(dd, 1H), 2.83-2.90(m, 1H), 3.35-3.85(m, 10H)

以上説明した本発明の製造法の概要をスキームに示すと以下のようなになる。

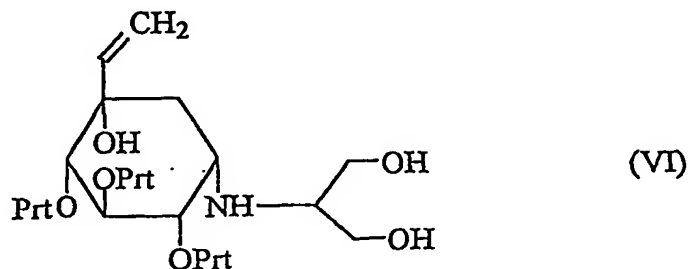


### 産業上の利用可能性

本発明の製造法によれば、ボグリボースを低コストかつ安全な方法で簡便に製造することができる。また、本発明によれば、ボグリボースの製造に好適に使用しうるボグリボースの製造中間体である式(VI)で表されるイノシトール誘導体が提供される。

## 請求の範囲

## 1. 式(VI):

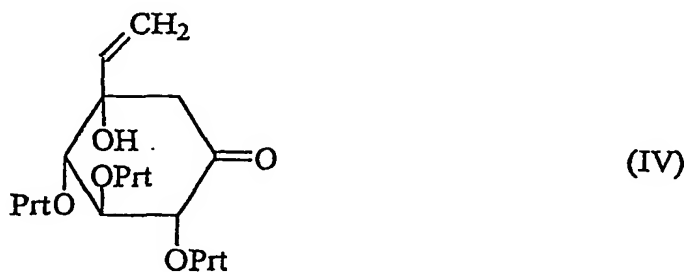


(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるイノシトール誘導体。

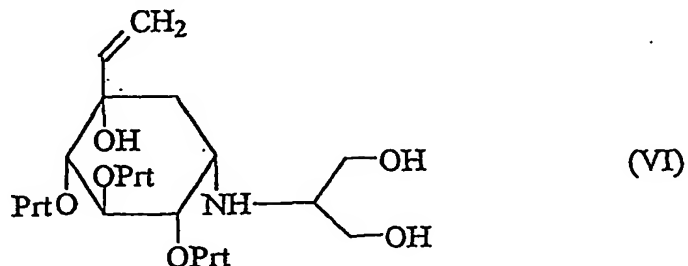
2. Prt が置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基またはシリル基である請求項 1 記載のイノシトール誘導体。

## 3. 式(IV):



(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるシクロヘキサノン化合物をジヒドロキシアミノ化剤および還元剤を用いてジヒドロキシアミノ化させることを特徴とする式(VI):



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール誘導体の製造法。

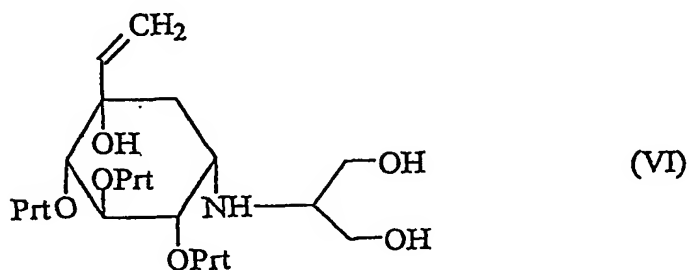
4. ジヒドロキシアミノ化剤が式(V):



で表される2-アミノ-1,3-プロパンジオールまたはその誘導体である請求項3記載のイノシトール誘導体の製造法。

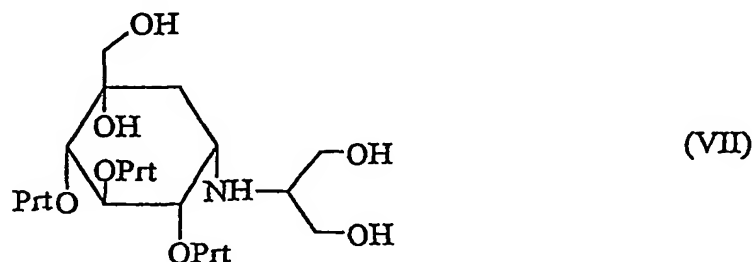
5. Prt が置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基またはシリル基である請求項3または4記載のイノシトール誘導体の製造法。

6. 式(VI):



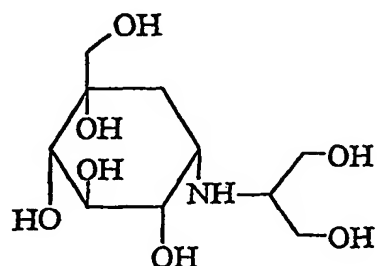
(式中、Prt は水酸基の保護基を示す)

で表されるイノシトール誘導体を酸化させ、得られた式(VII):



(式中、Prt は前記と同じ)

で表されるイノシトール化合物の保護基であるPrt 基を脱保護させることを特徴とする式(VIII):



(VIII)

で表されるボグリボースの製造法。

7. Prt が置換基を有していてもよい、ベンジル基、アシル基またはシリル基である請求項6記載のボグリボースの製造法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP02/10687

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/52, 213/00, 213/02, 215/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/00, 213/00, 215/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 260121 A2 (Takeda Chemical Industries), 16 March, 1988 (16.03.88), & JP 63-246361 A & JP 63-295526 A & US 4898986 A	1-7
	EP 240175 A1 (Takeda Chemical Industries), 07 October, 1987 (07.10.87), & JP 63-10740 A & JP 63-119438 A & US 4824943 A	1-7
Y	Robert J. FERRIER et al., "Functionalized carbocycles from carbohydrates. Part 12.", Carbohydrate Research, 1990, Vol.205, pages 283 to 291	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 January, 2003 (07.01.03)

Date of mailing of the international search report  
28 January, 2003 (28.01.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C 0 7 C 2 1 7 / 5 2, 2 1 3 / 0 0, 2 1 3 / 0 2, 2 1 5 / 4 2

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C 0 7 C 2 1 7 / 0 0, 2 1 3 / 0 0, 2 1 5 / 0 0

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 260121 A2(Takeda Chemical Industries)1988.03.16 & JP 63-246361 A & JP 63-295526 A & US 4898986 A	1-7
Y	EP 240175 A1(Takeda Chemical Industries)1987.10.0 & JP 63-10740 A & JP 63-119438 A & US 4824943 A	1-7
Y	Robert J. FERRIER et al., "Functionalized carbocycles from carbohydrates. Part 12.", Carbohydrate Research, 1990, Vol.205, p.283-291	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 7 . 0 1 . 0 3

国際調査報告の発送日

28.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

印

4 H

8 3 1 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**